

DISSERTATIONS – und FOTODRUCK FRANK oHG
8000 München 2 · Gabelsbergerstr. 15 · Tel.: 2 80 90 90

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität
München

Direktor: Prof. Dr. Manfred Kiese

Wirkung von Chlorpromazin auf die kapazitativen Venen
der hinteren Katzenextremität in Ruhe und bei ortho-
statischer Belastung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfasst und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilian-Universität zu München



vorgelegt von
Johann Schölb
aus Rothschaige

München 1972

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. W. Felix

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. M. Kiese

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spänn

Tag der mündlichen Prüfung: 31.7.1972



Inhaltsverzeichnis

Einleitung	1
Mein Leben	2 - 6
Verwandtschafts-Verzeichnis	7 - 8

Buchverzeichniss

I. Kirchengeschichte des Rheinlandes bei den Karolingern, bis 1) 800	9 - 11
2) 800 bis 850	
a) bei den Karolingern	12 - 13
b) bei den Rheinländern	14 - 15

Meinen Eltern

II. Kirchengeschichte des Rheinlandes bei den Kaiserlichen	
1) 850 bis 900	16 - 17
2) 900 bis 950	
a) bei den Karolingern	18
b) bei den Rheinländern	19 - 20

III. Rheinische Kirchengeschichte	21 - 22
-----------------------------------	---------

IV. Rheinische Kirchengeschichte	23 - 24
V. Rheinische Kirchengeschichte	25
VI. Rheinische Kirchengeschichte	26 - 27
VII. Rheinische Kirchengeschichte	28

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	Seite	1
Methodik		2 - 6
Versuchsanordnung		6 - 8

Ergebnisse:

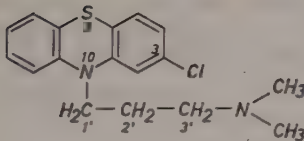
I. Wirkung von Chlorpromazin bei venösen Kurzinfusionen auf	
1) Blutdruck	8 - 11
2) Venenvolumen	
a) bei waagrecht Lage	12 - 13
b) bei orthostatischer Belastung	13 - 17
II. Wirkung von Chlorpromazin bei venösen Dauerinfusionen	
1) Blutdruck	17 - 18
2) Venenvolumen	
a) waagrecht	19
b) Orthostase	19 - 22
III. Arterielle Infusionen	23 - 25

<u>Besprechung</u>	26 - 28
--------------------	---------

Zusammenfassung	29
Literatur	30 - 34
Lebenslauf	35

Einleitung

Chlorpromazin ist der Prototyp der neuroleptisch wirkenden Phenothiazine. Seine chemische Struktur wurde 1950 in Frankreich durch Synthese erstmals bewiesen (Charpentier). Der Phenothiazinring trägt am Stickstoffatom eine Dimethylamino-propyl-Seitenkette und in Position 3 ein Chloratom.



Chlorpromazin²
10-(3'-Dimethylamino-n-propyl)-
3-chlor-phenothiazin

Abb. 1 Formel Chlorpromazin

Laborit und Huguenard führten 1952 Chlorpromazin in die Anästhesie ein und inaugurierten die potenzierte Narkose. 1953 erkannten die französischen Psychiater Delay und Deniker (1954) die neuroleptischen Eigenschaften des Präparates. Während die potenzierte Narkosewirkung und der Einfluß auf die Psyche, ebenso auch der Einfluß auf die Körpertemperatur weitgehend bekannt sind, wurde die Wirkung des

Chlorpromazin auf den peripheren Blutkreislauf und vor allem auf das Venensystem weniger beachtet.

Ziel dieser Arbeit ist es nun, wie Chlorpromazin den Blutkreislauf beeinflusst und wie seine Auswirkungen speziell auf die kapazitativen Venen der unteren Extremitäten der Katze bei Ruhe und unter Belastung sind

Methodik

Die Versuche wurden an männlichen und weiblichen Katzen von 1,9 - 3,5 kg in flacher Chloralosenarkose durchgeführt. Durch eine Sonde wurden 30 - 35 mg/kg Chloralose in den Magen gegeben. Nach 1 bis 1,5 Stunden war die erwünschte Narkosewirkung erreicht und hielt über 8 Stunden an. Blutströmungen und Blutdruck wurden blutig gemessen. Zu diesem Zweck wurden die Gefäße unter Schonung der Nerven und mit sorgfältiger Blutstillung stumpf präpariert, um Sickerblutungen nach der Gabe von Heparin zu vermeiden. Die Vasa femoralia wurden im Bereich der oberen Schenkeldreiecke freigelegt und auf einer Strecke von ca. 3 cm von allen Bindegewebshüllen befreit. Nach der Präparation der Gefäße wurden die Tiere tracheotomiert. Anschließend wurden die Operationswunden vernäht.

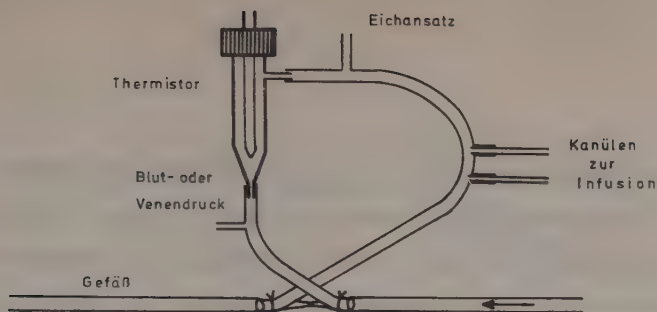


Abb. 2 Meßstrecke zur Bestimmung von Blutströmungen und Blutdruck in den Extremitätengefäßen

Die Blutströmungen (arteriell und venös) wurden mit Thermistoren gemessen (Felix 1962). Hierzu wurde das Blut aus dem Gefäß durch einen PVC Schlauch in die Meßkammer mit dem Thermistor geleitet und gelangte durch einen abführenden Schlauch wieder in das Gefäß zurück. Geeicht wurde während des Versuches mit einem Eichgerät nach Felix (1962). Blutdruck und Venendruck wurden mit einem Kristallmembranmanometer gemessen.

Die Luftströmung in der Trachea wurde ebenfalls mit Thermistoren gemessen (Felix 1960). Der Thermistor befand sich senkrecht im Luftstrom.

Zur intravasalen Infusion wurden stromabwärts der Meßkammer Hahnkanülen angebracht. So konnte die Thermistorperle von der noch nicht körperwarmen Infusionslösung nicht abgekühlt werden und Strömungsveränderungen vortäuschen.

Zum Nachweis von Reaktionen der kapazitiven Extremitätenvenen wurden Venendruck und Venenvolumen gemessen.

Das Venenvolumen wurde durch Auspressen des Blutes mit einer Manschette bestimmt. Hierzu waren beide Extremitäten von einer trichterförmigen Metallmanschette umschlossen. Die Manschetten waren auf der Innenseite mit einer Gummimembran so ausgekleidet, daß zwischen die Membran und die Metallhülse über einen Zufuhrhahn Preßluft einströmen konnte.

Die Preßluft gelangte bei Öffnen des Zufuhrhahnes und gleichzeitigem Schließen des Ablasshahnes in die Manschette. Der Kompressionsdruck war bei allen Versuchen konstant auf 120 mm Hg eingestellt. Bei Öffnen des Ablasshahnes entwich die Luft wieder aus der Manschette.

Durch den plötzlichen Druck, der von außen auf das von der Manschette umschlossene Extremitätengebiet einwirkte, wurde die Blutmenge, die sich gerade in den Extremitätenvenen befand, ausgepreßt. Der Schwall venösen Blutes, der die Extremität verließ, wurde mit dem Thermistor gemessen und von einem Direktschreiber aufgezeichnet. So kam es zu charakteristischen Veränderungen in den Gefäßen, wie folgende Abbildung zeigt.

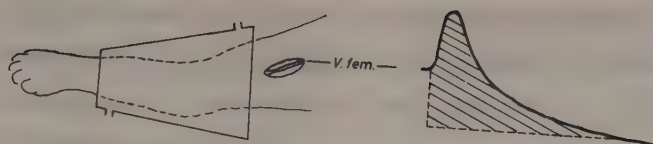


Abb. 3 links: An der Extremität der Katze angelegte Manschette

rechts: Strömungskurve der Extremitätenvene während einer Manschettenkompression

Das Blut wurde bei waagrechter Lage der Katze durch Aufblasen der Manschetten aus den Gefäßen ausgepreßt. Die Dauer dieser Kompression war während aller Versuche immer auf 20 Sekunden begrenzt. Nach dem Öffnen des Ablasshahnes wurde regelmäßig 40 Sekunden gewartet, damit sich die Strömung wieder normalisierte.

Danach wurde die Seite des Tisches, auf der sich der Kopf der Katze befand, um ungefähr 45° angehoben und in dieser Stellung gehalten. 30 Sekunden nach der Lageveränderung wurden die Gefäße wieder 20 Sekunden lang durch die Manschetten komprimiert. Danach wurde der Tisch wieder in die waagrechte Lage zurückgebracht.

Das Anheben des Tisches bewirkt ein Versacken des Blutes in den peripheren Gefäßen. In den Versuchen wurde die Änderung des Intravasalen Volumen aus der arterio-venösen Differenz bestimmt (Vasa femoralia), das sich bei der Tischbewegung in den Gefäßen sammelte.

Während der Versuche befanden sich die Tiere in Rückenlage, waren mit Zellstoff bedeckt und wurden mit Infrarotlampen bestrahlt.

Versuchsanordnung

Chlorpromazin wurde intraarteriell (A. femoralis) und intravenös (V. brachialis) mit einer motorgetriebenen Spritze infundiert. Intraarteriell wurde stets eine bestimmte Dosis innerhalb einer Minute infundiert. Intravenös wurde Chlorpromazin entweder ebenfalls als "Kurzinfusion" oder als Dauerinfusion appliziert.

Verlauf der Kurzinfusionen

Vor der Chlorpromazinapplikation wurde das Venenvolumen in waagrechtter Lage und bei orthostatischer Belastung dreimal bestimmt.

Bei 6 Tieren erfolgten nun zwei arterielle Kurzinfusionen mit einer Dauer von je einer Minute. Die Dosis der infundierten Menge Chlorpromazin betrug 2,25 mg/kg. Nach dieser intraarteriellen Chlorpromazinapplikation wurde das Venenvolumen wieder bestimmt.

Daran schlossen sich drei venöse Kurzinfusionen an, deren Dauer einmal 4 Minuten und zweimal 8 Minuten betrug.

Folgende Parameter wurden bei den Versuchen bestimmt. Atmungsfrequenz, mittlere Blutdruck, Strömung in den Vasa femorales, Venenvolumen und Venendruck.

Verlauf der intravenösen Dauerinfusion (zwei Tiere)

Die Infusion dauerte insgesamt zwei Stunden und fünfzehn Minuten. Sie war in drei Abschnitte von jeweils 45 Minuten eingeteilt. Die Dosis der infundierten Menge Chlorpromazin steigerte sich von 0,005 %/kg im ersten Abschnitt auf 0,05 %/kg im zweiten Teil und schließlich auf 0,5 %/kg im dritten Abschnitt. Die absolute Menge Chlorpromazin pro kg, die während der Dauerinfusion appliziert wurde, betrug im ersten Abschnitt 0,119 mg/kg, im zweiten Teil 1,19 mg/kg und im dritten Abschnitt 11,9 mg/kg. Die Gesamtmenge Chlorpromazin pro kg, die dem Tier während des gesamten Versuches infundiert wurde betrug folglich 13,3 mg/kg.

Ebenso wie bei den Kurzinfusionen wurden vor der ersten Chlorpromazinapplikation Kontrollwerte des Venenvolumens in waagrechtter Lage und bei orthostatischer Belastung durchgeführt. Während der Infusion wurde alle 15 Minuten eine Kompression bei waagrechtter Lage und bei Orthostase gemacht.

Folgende Parameter wurden bei den Versuchen bestimmt.
Atmungsfrequenz, mittlerer Blutdruck, Strömung in der
A. femorales, Venenvolumen und Venendruck.

Ergebnisse

I. Venöse Kurzinfusionen

1. Blutdruck

An 6 Tieren wurde während der Infusionen Ablauf und Wirkung von Chlorpromazin untersucht. Es wurden Dosen von 3,3 bis 11,2 mg/kg infundiert. Der Blutdruck änderte sich bei den einzelnen Tieren nicht sofort. Nach einer Minute war er nur um 1 % abgefallen (Standarderror 3 %) und sank während den folgenden 3 Minuten gleichmäßig bis auf 20 % des Ausgangswertes ab (Abb. 4 oben).

Die beiden folgenden Infusionen von je 8 Minuten Dauer wirkten bei den 6 Tieren auf den Blutdruck fast gleichartig. Die Reaktion setzte sofort ein. Die Dosis von 6 bis 10,5 mg/kg bewirkte während der ersten 3 Minuten der jeweiligen Infusion einen Blutdruckabfall um 15 bzw. 20 %. Anschließend sank er dagegen nicht mehr weiter ab, sondern stieg bis zum Ausgangswert wieder an, obwohl Chlorpromazin ununterbrochen infundiert wurde (Abb. 4 Mitte, unten).

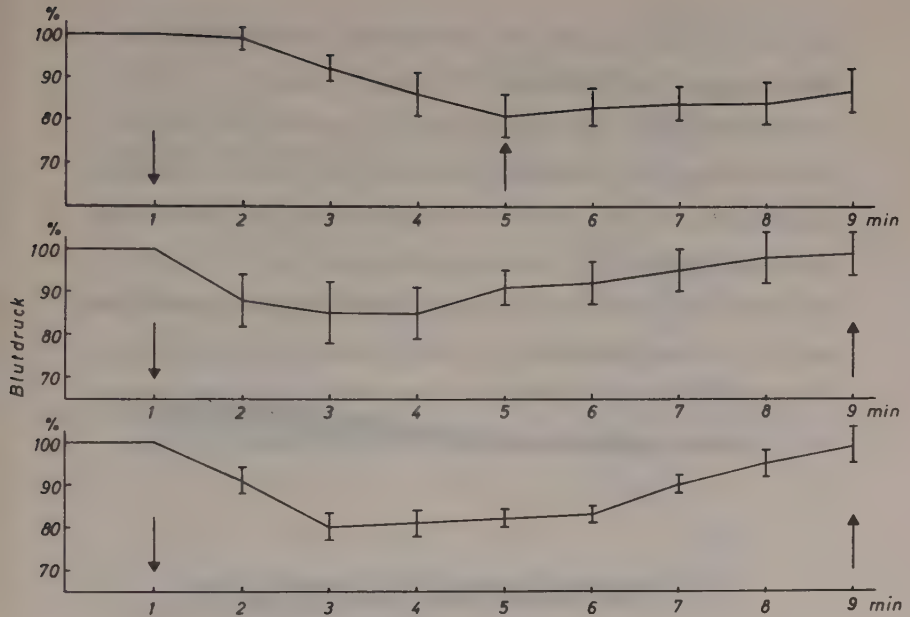


Abb. 4 Wirkung von Chlorpromazin auf den Blutdruck während intravenöser Kurzinfusionen.

Die Pfeile nach unten geben den Infusionsanfang, die Pfeile nach oben das Infusionsende an.

Dosis oben: i.v. 10,6 mg
 mitte: i.v. 21,6 mg
 unten: i.v. 21.6 mg

Ordinate: Änderung des Blutdruckes in Prozent vom Ausgangswert

Abszisse: Zeit in Minuten. Angabe der Mittelwerte von 6 Versuchen und Standarderror

Betrachtet man jedoch die prozentuale Abweichung des Blutdruckes vom Beginn der ersten Infusion (= 100 %) bis zum Ende der dritten Infusion, so fiel folgendes auf. In der Zeit zwischen dem Ende der ersten Infusion und dem Beginn der zweiten Infusion fiel der Blutdruck noch um weitere 3 %. Zwischen der zweiten und dritten Infusion stieg er um 10 %, lag aber immer noch um 13 % unter dem Ausgangswert. Der Blutdruck fiel initial bei der Orthostase geringfügig ab um etwa 5 - 10 mm Hg und stieg anschließend wieder auf den Ausgangswert an.

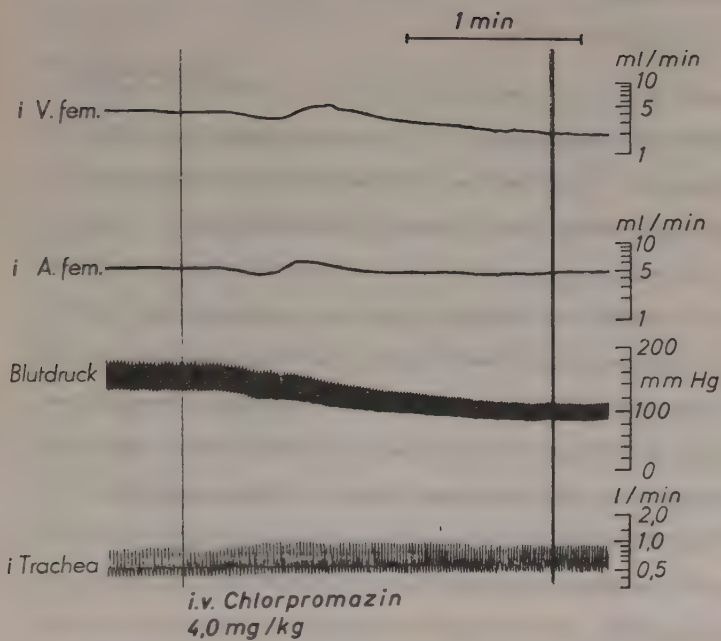


Abb. 5 Wirkung von Chlorpromazin während i.v. Infusion

Die senkrechten Linien geben Beginn und Ende der Infusion an.

Bei starkem Abfall des Blutdruckes werden die Strömungen in der Art. femoralis und Trachea nur wenig beeinflusst.

2. Venenvolumen

a) Bei waagrechtter Lage

An insgesamt 10 Extremitätenvenen (6 Tiere) wurde ab Beginn der Kompression 10 Sekunden lang, und zwar jede Sekunde, die Strömung in der Vena femoralis abgelesen und daraus das Venenvolumen errechnet. Nach der ersten Infusion mit einer Dosis zwischen 3,3 und 5,6 mg/kg nahm das Venenvolumen nur geringfügig um 6 % (1. Kompression) bzw. 15 % (2. Kompression) zu. Die dilatierende Wirkung auf die Extremitätenvenen wurde erst bei der 2. Infusion deutlich. Hier nahm die Kapazität der Venen bei den drei Kompressionen um 41 %, 50 % und 53 % zu. Dieser Wert stellte das Maximum des Venenvolumens dar, das bei der dritten Infusion nicht mehr erreicht wurde.

Bei der dritten Chlorpromazin-Infusion dagegen nahm die Venenkapazität während der drei Kompressionen von 45 % auf schließlich 33 % ab. Die Veränderungen des Venenvolumens bei waagrechtter Lage sind in Abb. 7 dargestellt.

Die Kompressionen beeinflussten den Blutdruck. Zu Beginn stieg er im Durchschnitt 10 mm Hg an. Beim Wiederauffüllen des Gefäßes nach dem Öffnen des Manschettenhahnes sank er durchschnittlich um 10 mm Hg unter den Ausgangswert. 15 bis 20 Sekunden nach der Kompression war der Anfangswert wieder erreicht. Im Verlaufe der Versuche wurden die Blutdruckschwankungen unter der Chlor-

promazinwirkung schwächer.

b) Orthostase

Nach der Infusion von 10,6 mg Chlorpromazin stiegen bei den 2 aufeinanderfolgenden Messungen die Werte der art.-ven. Strömungsdifferenz, die 15 Sekunden lang während der Veränderung aus der waagrechten Lage in die Orthostase gemessen wurde, um 170 bzw. 173 % an.

Bei einer zusätzlichen Menge Chlorpromazin von 21,2 mg vergrößerte sich die arterio-venöse Differenz sprunghaft auf 355 % und ging dann aber über 348 auf 345 % geringfügig zurück. Diese Gegenreaktion war auch nach der dritten intravenösen Infusion von Chlorpromazin zu erkennen. Hier verringerte sich die arterio-venöse Strömungsdifferenz von 335 % über 326 % auf schließlich 260 % (Abb. 6).

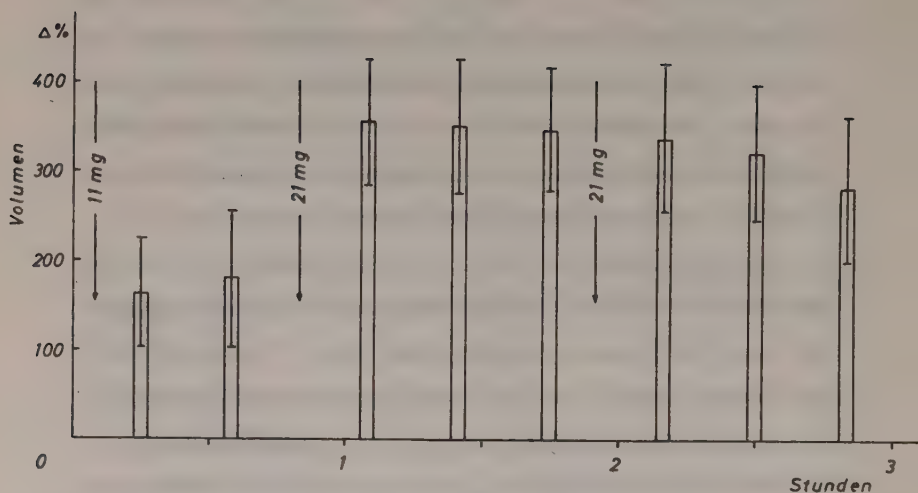


Abb. 6 Verhalten des Blutvolumens nach intravenöser Kurzinfusion von Chlorpromazin

Das Volumen wurde aus der art.-ven. Strömungsdifferenz während der Lageveränderung (waagrecht - Orthostase) der Versuchstiere ermittelt.

Ordinate: Änderung des Blutvolumens in Prozent vom Ausgangsvolumen

Abszisse: Zeit in Stunden. Angabe der Mittelwerte von 6 Versuchen und Standarderror

Wie auch bei der waggrechten Lage zeigte sich nach der ersten Infusion von Chlorpromazin nur ein relativ geringer Anstieg des ausgepreßten Venenvolumens. Im Vergleich zum Ausgangswert nahm die Venenkapazität nur um 10 bzw. 19 % zu. Die zweite i.v. Infusion bewirkte eine Zunahme der ausgepreßten Blutmenge bei den drei aufeinander folgenden Messungen von 48 %, 49 % auf schließlich 54 %. Die Kapazität nahm auch noch nach der dritten Infusion bei der ersten Bestimmung des Venenvolumens auf 58 % zu. Wie auch bei waagrechter Lage wurde die venöse Blutmenge wieder geringer. Atmung und Blutdruck verhielten sich wie bei den Bestimmungen des Venenvolumens in waagrechter Lage.

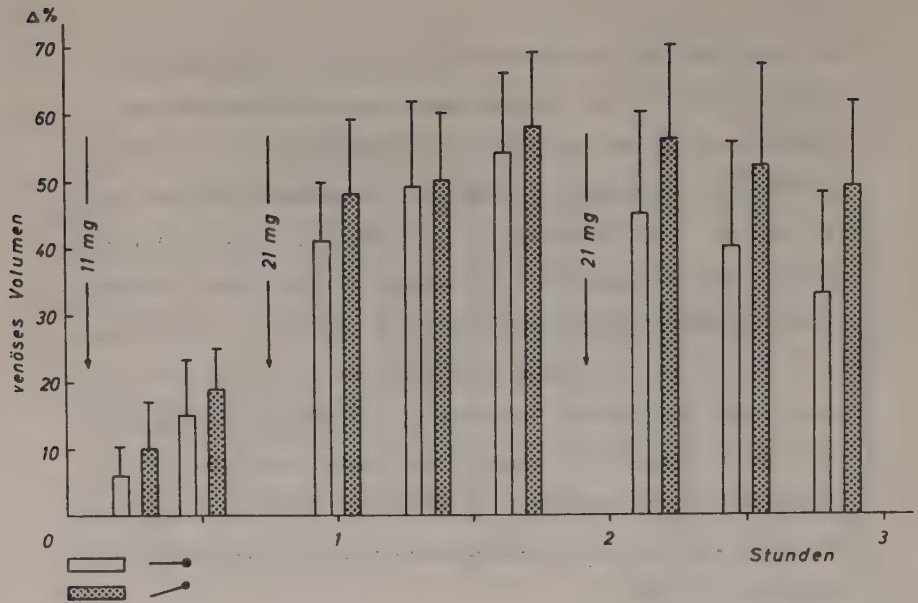


Abb. 7 Verhalten des Venenvolumens nach intravenösen Kurzinfusionen von Chlorpromazin bei waagerechter Lage — und bei Orthostase —

Ordinate: Änderung des Venenvolumens in % vom Ausgangsvolumen

Abszisse: Zeit in Stunden. Angabe der Mittelwerte von 6 Versuchen und des Standarderrors

Vergleicht man nun die Veränderung des Venenvolumens bei den Versuchen in waagrechtter Lage mit denen bei der Orthostase, so läßt sich folgendes erkennen.

Die Kapazität der Venen nach Infusion von 10.6 mg Chlorpromazin bei Orthostase um 4 % höher als bei waagrechtter Lage. Eine weitere Menge Chlorpromazin von 21,2 mg bewirkte einen zusätzlichen Anstieg um 4 %. Bei der dritten Infusion von 21,2 mg Chlorpromazin nahm die Kapazität der Venen während der Orthostase zunächst um 9 %, dann 12 % und schließlich um 16 % zu.

II. Venöse Dauerinfusionen

1. Blutdruck

Niedrige Chlorpromazindosen senkten den Blutdruck relativ stark. 0,12 mg/kg bewirkten eine Blutdrucksenkung von 38 %. Nach einer Dosiserhöhung auf 1,2 mg/kg fiel der Blutdruck erneut um 10 % ab und nach 12 mg/kg noch um weitere 8 %.

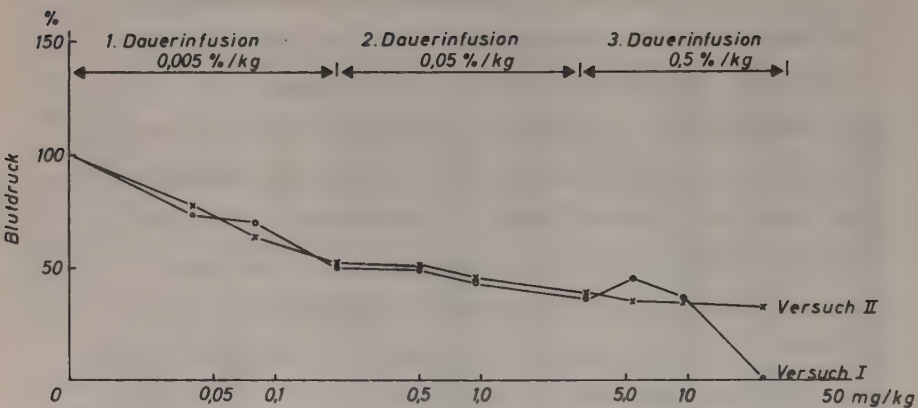


Abb. 8 Wirkung von Chlorpromazin auf den Blutdruck während intravenöser Dauerinfusionen

Die Dauer der Infusionsabschnitte betrag jeweils 45 Minuten.

Ordinate: Änderung des Blutdruckes in Prozent des Ausgangswertes

Abszisse: log. der Dosis

2. Venenvolumen

a) waagrechte Lage

Auch hier dilatierten die Extremitätenvenen. Zum Unterschied zu den intravenösen Kurzinfusionen mit Chlorpromazin hing die Zunahme des Venenvolumens von der Chlorpromazindosis ab. Im ersten Abschnitt der Dauerinfusion mit Chlorpromazin konnte bei waagrechter Lage durchschnittlich 8 % (5, 9, 11 %) mehr Blut aus den Venen ausgepreßt werden. Eine Dosis von 1,2 mg/kg bei den 3 Bestimmungen bewirkte eine Dilatation von 18 %, 28 % und 39 %. Im letzten Abschnitt der Dauerinfusion, bei der 12 mg/kg infundiert wurden, nahm die Kapazität der Extremitätenvenen von 33 %, 34 % auf 39 % zu. Im Gegensatz zu den intravenösen Kurzinfusionen nahm das Venenvolumen bei den hohen Dosen nicht ab.

b) Orthostase

Wie sich aus der Messung der arterio-venösen Strömungsdifferenz ergab, nahm auch hier das Venenvolumen proportional zur Chlorpromazindosis zu. Von durchschnittlich 32 % im ersten Abschnitt (0,12 mg/kg) stieg es auf 100 % im zweiten Teil der Dauerinfusion (1,2 mg/kg) und im dritten Abschnitt (12 mg/kg) auf 260 % an.

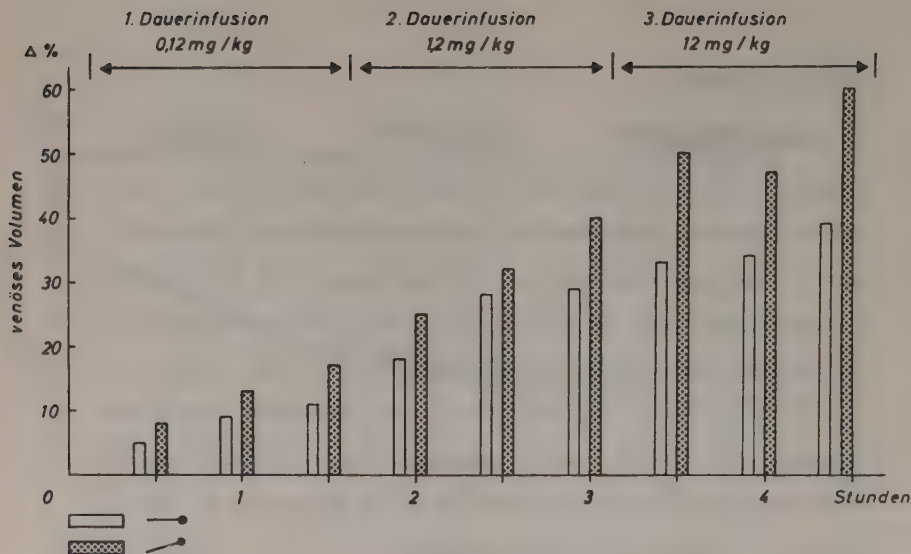


Abb. 9 Verhalten des Venenvolumens während intra-venöser Dauerinfusionen von Chlorpromazin bei waagrecht Lage — und bei Orthostase /

Ordinate: Änderung des Venenvolumens in Prozent vom Ausgangsvolumen

Abszisse: Zeit in Stunden

Angabe der Mittelwerte von 2 Tieren

Die Zunahme des Venenvolumens bei Orthostase war auch bei der Dauerinfusion größer als bei den Kurzinfusionen. So wurde nach 0,12 mg/kg durchschnittlich 4 % mehr Blut aus der V. femoralis ausgepreßt. Nach 1,2 mg/kg Chlorpromazin kam es zu einem mittleren Anstieg des Volumens

von 7 % bei Orthostase gegenüber der waagrechten Lage. Im dritten Abschnitt vergrößert sich der Volumenunterschied auf 16 %. Eine weitere Menge Chlorpromazin von 21.2 mg bewirkte einen zusätzlichen Anstieg um nur 1 %. Bei der dritten Infusion von 21,2 mg Chlorpromazin nahm die Kapazität der Venen während der Orthostase zunächst um 9 %, dann 12 % und schließlich um 16 % zu. Chlorpromazin setzte vermutlich den Venentonus bereits in waagrechtter Lage soweit herab, daß es nicht zu der erwarteten Vergrößerung der Venenkapazität bei der Orthostase kam.

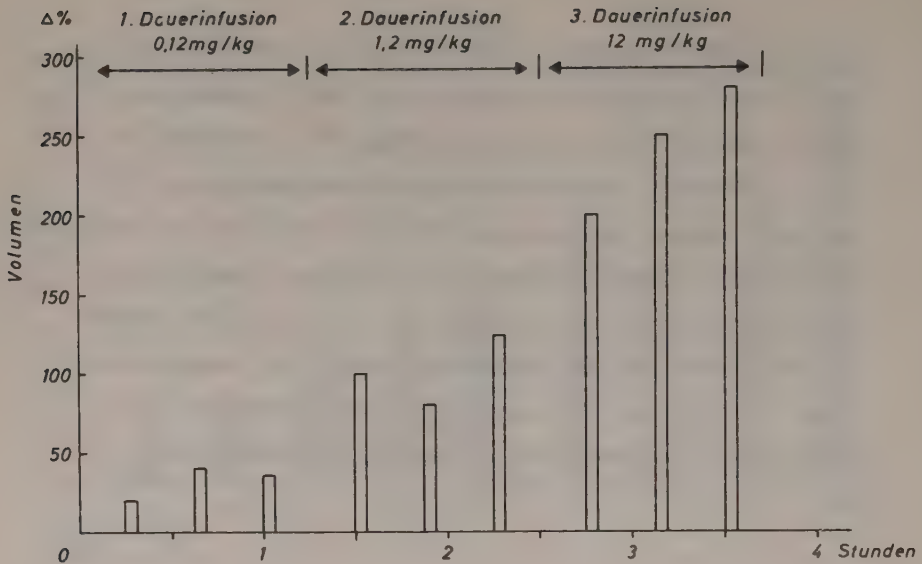


Abb. 10 Verhalten des Blutvolumens nach intravenöser Dauerinfusion von Chlorpromazin.

Das Volumen wurde aus der art.-ven. Strömungsdifferenz während der Lageveränderung ermittelt.

Ordinate: Änderung des Blutvolumens in Prozent vom Ausgangsvolumen

Abszisse: Zeit in Stunden

Angabe der Mittelwerte von 2 Tieren

III. Arterielle Infusionen

Um festzustellen, ob die venendilatierende Wirkung des Chlorpromazin lokal oder neurogen ausgelöst wird, wurde es in die Art. femoralis gegeben. Chlorpromazin wurde so dosiert, daß in das entsprechende Gebiet etwa die gleiche Menge wie bei einer intravenösen Infusion von 0,5 mg/kg Chlorpromazin gelangte.

Es zeigte sich, daß Chlorpromazin bei 4 Tieren keine Blutdruckwirkung auslöste. Bei zwei Tieren kam es zu einem leichten Abfall des arteriellen Druckes in der Art. femoralis um 5 - 10 %.

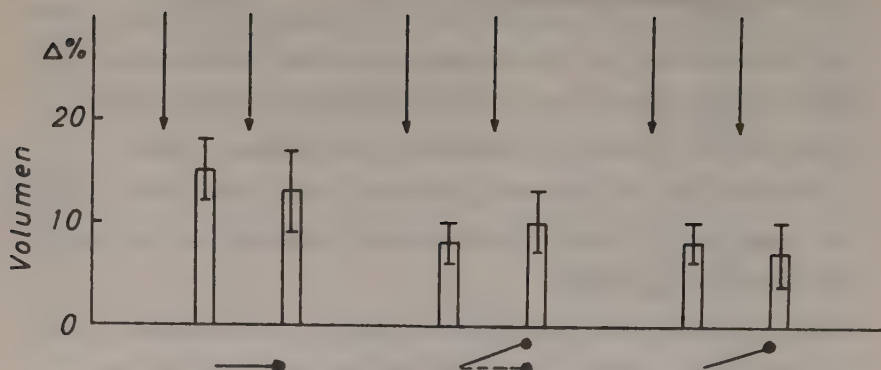


Abb. 11 Wirkung von Chlorpromazin auf das Venenvolumen nach intrarteriellen Kurzinfusionen.

Die Dosis betrug immer 0,1 %/kg

Ordinate: Änderung des Venenvolumens in Prozent vom Ausgangsvolumen

Abszisse: Zeit in Minuten

links: Angabe der Mittelwerte bei 6 Tieren in waagrechtter Lage und Standarderror.

Mitte: Mittelwerte des Volumens (arterio-venöse Differenz) während der Lageveränderung in die Orthostase bei 6 Tieren und Standarderror

rechts: Mittelwerte bei 6 Tieren in Orthostase und Standarderror

Die Wirkung von Chlorpromazin auf die Extremitätenvenen unterschied sich deutlich von denen bei intravenösen Infusionen. Während es bei den Gaben von Chlorpromazin in die V. femoralis zu einer massiven venösen Dilatation kam, wurde nach zweimaliger Infusion in die Art. fem. in waagrechtter Lage wesentlich weniger Blut aus den Venen gepreßt. Nur 15 % bzw. 13 % war das Blutvolumen größer als vor den Infusionen.

Bei Orthostase nahm das asugepreßte Venenvolumen nur um 8 % zu. Auch die mit Hilfe der art.-ven. Differenz bestimmte Volumenänderung ergab, daß das Venenvolumen nur relativ wenig vergrößert war (Abb. 11).

Diskussion

Die wesentlichen Kreislaufwirkungen des Chlorpromazin bei venösen Infusionen von 3,3 mg/kg - 11,2 mg/kg bei einer Dauer von 4 bzw. 8 Minuten, und bei einer Dosis von 0,12 - 12 mg/kg während Dauerinfusionen, bestanden in einer Senkung des Blutdruckes und in einer Hemmung der orthostatischen Regulationen in den peripheren Venen. Über den Mechanismus, wie Chlorpromazin einen Blutdruckabfall erzeugt, besteht keine übereinstimmende Meinung. Eine vasodilatatorische Wirkung, die vom direkten Angriff des Chlorpromazin auf die Widerstandsgefäße herührt, wurde von Courvoisier (1953) beim Kaninchen, und von Forster und Ginsburg (1957) beim Menschen nachgewiesen. Feldmann (1957) ist dagegen nicht sicher, ob eine direkte Wirkung des Chlorpromazin an den Widerstandsgefäßen des Hundes besteht. Courvoisier u.a. sind der Meinung, daß eine solche Wirkung existiert.

Dagegen wiesen Popp, Wang, Tangri u.a. einen zentralen Angriffspunkt des Chlorpromazin bei der Blutdrucksenkung nach. Wang (1964) berichtet, daß Chlorpromazin den Blutdruckabfall im medullären Vasomotorenzentrum bewirkt. Tangri (1960) ist der Ansicht, daß Chlorpromazin im Hypothalamus angreift.

Unsere Versuche zeigen, daß Chlorpromazin den Blutdruckabfall nicht durch eine lokale Wirkung an den Widerstandsgefäßen senkt.

Die arteriellen Infusionen von Chlorpromazin bewirkten nur einen sehr geringen Blutdruckabfall, der darauf beruhte, daß sich ein arteriell appliziertes Pharmakon auch

über den Gesamtorganismus verteilt.

Thoenen, Hurlimann und Haefely (1967) berichten, daß Chlorpromazin peripher die Freisetzung des Noradrenalin aus den Sympthikus-Nervenendigungen hemmt, und somit zu einer Blutdrucksenkung führt. Dagegen ist aber an Hand unserer Versuche einzuwenden, daß Noradrenalin auch an den Widerstandsgefäßen wirkt. Es käme, wenn Chlorpromazin auf diese Art peripher den Blutdruckabfall bewirken würde, auch bei intraarterieller Infusion zu einer Dilatation der Widerstandsgefäße. Diese Wirkung von Chlorpromazin konnte mit unseren Versuchen nicht bestätigt werden. Der massive Blutdruckabfall, der nach intervenerischer Infusion von Chlorpromazin eintrat, wurde an den kapazitativen Venen hervorgerufen. Die kapazitativen Venen dilatierten stark. Diese Wirkung wurde vermutlich zentral ausgelöst.

Die Folge war, daß das Blut durch die Abnahme des Venen-tonus vermehrt in den kapazitativen Venen zurückblieb. Dadurch wurde das venöse Angebot an das rechte Herz vermindert, so daß der Blutdruck sank.

Beim Anheben des Tisches um 45° treten Veränderungen im venösen Rückstrom und in der Verteilung des Blutvolumens ein. Durch die Erhöhung des hydrostatischen Druckes werden normalerweise die Venen in den Extremitäten gedehnt und somit ihr Volumen vergrößert. Das hat zur Folge, daß eine vergrößerte Blutmenge in diesem Gebiet zurückbleibt. Der venöse Rückstrom zum rechten Herzen nimmt dadurch ab. Der Körper versucht diese Volumenverschiebungen d.h. das

verkleinerte Blutangebot an das Herz zu kompensieren. Mit Hilfe bestimmter Mechanismen fängt der Körper die durch Orthostase bedingten Belastungen wieder auf. Nerven und hormonelle (Freisetzung von Noradrenalin aus dem Nebennierenmark) Regulationen erhöhen den Sympathikus-Tonus, so daß die kapazitativen Venen tonisiert werden, und das venöse Angebot an das Herz wieder erhöhen. Chlorpromazin vermindert den Tonus der Extremitätenvenen, die sich dann bereits in horizontaler Lage, besonders aber bei orthostatischer Belastung stark füllen. Ob Chlorpromazin den Tonus des ganzen kapazitativen Systems verändert, wurde in unseren Versuchen nicht gemessen. Es ist jedoch anzunehmen.

Wie die Versuche mit intravenöser Dauerinfusion von Chlorpromazin ergaben, ist der Körper nicht mehr in der Lage, die orthostatischen Belastungen abzufangen, da Chlorpromazin die Kompensationsmechanismen hemmt.

Spitzbart (1955) konnte durch Versuche mit Chlorpromazin am Menschen zeigen, daß bei Lageveränderung infolge der Chlorpromazinwirkung in den abhängigen Körperpartien vermehrt Blut versackt. Die Gefäße konnten sich nicht mehr unter dem Einfluß von Phenothiazinderivaten ausreichend verengen. Es kam zu einer peripher orthostatischen Insuffizienz in Form einer "Hypodynamischen Regulationsstörung".

Zusammenfassung

In flacher Chloralosenarkose wurde an Katzen untersucht, wie Chlorpromazin den Blutdruck beeinflusst und wie es sich speziell auf die kapazitativen Venen der unteren Venen in Ruhe und unter Belastung auswirkt.

Chlorpromazin wurde venös und arteriell infundiert. Venös wurde es in Form von kurzen Infusionen von 4 bis 8 Minuten Länge oder als Dauerinfusion über 2 Stunden und 15 Minuten gegeben. Zur Klärung, ob die venendilatierende Wirkung des Chlorpromazin lokal oder neurogen ausgelöst wird, wurden bei jeder Katze zwei intraarterielle Kurzinfusionen von jeweils einer Minute Dauer appliziert.

Der Blutdruck wurde durch Dosen 3,3 - 11,2 mg/kg Chlorpromazin stark gesenkt. Der Blutdruckabfall wurde an den kapazitativen Venen hervorgerufen und wurde vermutlich zentral ausgelöst. Das venöse Angebot an das Herz wurde vermindert.

Zur Frage, wie sich der periphere Kreislauf nach einer Chlorpromazinapplikation bei Belastung verhält, wurde die Lage des Versuchstieres mehrmals während des Versuches aus der horizontalen Lage in eine Stellung von ungefähr 45° gebracht.

Chlorpromazin vermindert den Tonus der Extremitätenvenen in horizontaler, besonders aber bei orthostatischer Belastung. Chlorpromazin hemmt die orthostatischen Regulationen des Kreislaufes und führt zu einer peripher orthostatischen Insuffizienz des kapazitativen Systems.

Literaturverzeichnis

1. BRUNAUD, S., BRUNAUD, S. et Ph. DECOURT:
Action de la chlorpromazine sur l'adrénalino-
sécrétion surrénale
C. r. Soc. Biol. 147, 1764 (1953)
2. COURVOISIER, S., FOURNEL, J., DUCROT, R., KILSKY, M.,
and KOETSCHET, P.:
Proprietes Pharmacodynamiques du Chlorhydrate de
Chloro-3 (Dimethylamine-3-Propyl)-10 Phenothia-
zine (4560 R.P.)
Arch. Int. Pharmacodyn. 92: 305 (1953)
3. DOBKIN, A.B., GILBERT, R.G.B., and LAMOUREUX, L.:
Physiological Effects of Chlorpromazine
Anaesthesia 2: 157 (1954)
4. EGGERS, G.W.N., CORSSSEN, G., and ALLEN, C.R.:
Comparsion of vasopressor responses in the
presence of phenothiazine derivatives
Anesthesiology 20: 261 (1959)
5. FELDMANN, S., and ELIAKIM, M.:
Observations on the mechanism of blood pressure
changes following Chlorpromazine administration
in the cat
Arch. int. Pharmacodyn. 116: 340 (1958)
6. FELIX, W.:
Strömungsmessung mit Thermistoren
Arch. exp. Path. Pharm. 244: 254 (1962)

7. FELIX, W.:
Frequenzmessung mit Thermistoren
Arch. exp. Path. Pharm. 246: 484 (1964)
8. FINKELSTEIN, M., SPENCER, W.A., HAMMEN, C.S.,
and ALBERT, S.M.:
Effect of chlorpromazine in heart muscle and
its influence on inotropic action of three sym-
thomometic amines
Fed. Proc. 18: 354 (1954)
9. FOSTER, C.A., O'MULLIANE, E.J., and GASKELL, P.:
Chlorpromazine, study of its action on circula-
tion in man
Lancet 1: 614 (1954)
10. GADERMANN
Die Abhängigkeit der Kreislaufwirkung verschiedener
Phenothiazinderivate vom Angriffspunkt und der ve-
getativen Ausgangslage
Klin. Wochenschrift 34: 311 (1956)
11. IRMER, W. und KOSS, F.H.:
Potenzierte Narkose
Deutsche med. Wochenschrift 78: 361 (1953)
12. KALKHOFF, W.:
Quantitative Analyse der Blutdruckwirkung des
Präparates Megaphen
Arch. exp. Path. und Pharm. 231: 568 (1957)

13. LANG, W.J., BROWN, M.L., GERSHON, S., SLETTEN, I.,
and KOROL, B.:
Effects of chronic chlorpromazine administration
upon the blood pressure responses of autonomic
drugs in conscious dogs
14. LECOMTE, J.:
An sujet de quelques propriétés pharmacologiques
exercées par des dérivés phénothiaziniques sur
l'appareil cardio-vasculaire du rat
Arch. int. Pharmacodyn 167: 285 (1967)
15. LUCHMANN, A.:
Nutzen und Gefahren sedierender bzw. hypnotischer
Medikamente aus klinischer Sicht
Arzneimittelforschung 11: 1054 (1957)
16. MOYER, J.H., KENT, B., KNIGHT, R., MORRIS, G.,
HUGGINS, R., and HANDLEY, C.A.:
Laboratory and clinical observations on chlor-
promazine (SKF-2601-A). Hemodynamic and toxic-
ological studies
Am. J. M. Sc.: 227: 283 (1954)
17. NIESCHULZ, O., POPENDIKER, K., HOFFMANN, J.:
Pharmakologische Untersuchungen über N-Methyl-
piperazinyll N'-äthylphenothiazin
18. OPITZ, K.:
Wirkung psychotroper Substanzen auf den Stoff-
wechsel
Arzneimittelforschung 12: 332 (1962)

19. PAPP, M., STARK, E.:
Die Wirkung von Chlorpromazin auf die Lymph-
strömung von Hunden
Arzneimittelforschung 8: 344 (1958)
20. SPITZBART, BAUER:
Der Kreislauf im Phenothiazinschlaf
Deutsche med. Wochenschrift 80: 408 (1955)
21. SPURR, G.B., HORVATH, S.M., and FARRAND, E.A.:
Cardiovascular effects of chlorpromazine
in the dog
Am. J. Phys. 186: 525 (1956)
22. TANGRI, K.K., BHARGAVA, K.P.:
Localisation of the central site of hypotensive
action of chlorpromazine
Arch. int. Pharmacodyn. 127: 274 (1960)
23. THEOBALD, BUCH, KUNZ:
Vergleichende Untersuchungen über die Beeinflussung
vegetativer Funktionen durch Psychopharmaka im Tier-
versuch
Arzneimittelforschung 15: 117 (1965)
24. THOENEN, H., HURLIMANN, A., HAEFELY, W.:
On the mode of action of chlorpromazine on peri-
pheral adrenergic mechanisms
Int. J. Neuropharm. 4: 79 (1965)
25. WANG, H., KANAI, T., MARKEE, S., WANG, S.:
Effects of reserpine and chlorpromazine on the
vasomotor center in the medulla oblongata of the dog
J. Pharmac. exp. Ther. 144: 186 (1964)

26. WEBSTER, R.A.:

The antiadrenaline activity of some phenothiazine
derivates

British J. Pharmac. 25: 566 (1965)

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Felix für die
Überlassung des Themas und die hilfsbereite
Unterstützung bei der Bearbeitung.

Lebenslauf

Johann Schölb geboren am 12. März 1944 als erstes Kind der Eheleute Emmi und Alois Schölb in Kleve

1950 - 1954 Besuch der Volksschule in Ingolstadt

1954 - 1964 Besuch des Humanistischen Gymnasiums in Ingolstadt

22. Juli 1964 Reifeprüfung

2. Nov. 1964 Beginn des Studiums der Zahnheilkunde an der Ludwig-Maximilian-Universität München

21. Feb. 1966 Zahnärztliche Vorprüfung 1. Teil Universität München

15. Juni 1967 Zahnärztliche Vorprüfung 2. Teil Universität München

29. Juli 1970 Zahnärztliches Staatsexamen an der Universität München

1. Jan. 1971 -

31. Mai 1972 Verwalter der Dienstgeschäfte eines wissenschaftlichen Assistenten an der Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten der Universität München

ab 5. Juni 72 Ableistung des Wehrdienstes als Stabsarzt der Reserve

